

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

**Нечипуренко Н.И., Верес А.И., Грибоедова Т.В.,
Пашковская И.Д.**

*ГУ «Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь*

В патогенезе хронической ишемии мозга (ХИМ) при атеросклеротической энцефалопатии большое внимание уделяется дисфункции эндотелия. Это связано с тем, что биологически активные вещества, синтезированные в эндотелиальных клетках (оксид азота, эндотелин, простаглицлин, фактор Виллебранда и др.) регулируют процессы атерогенеза, обеспечивают реологические свойства крови, микроциркуляцию, определяют воспалительные и иммунные реакции. Состояние функциональной активности эндотелия в свою очередь зависит от нейрогуморальных и других регуляторных воздействий [1-3].

Цель работы - провести клинико-физиологическое и биохимическое изучение с оценкой функционального состояния сосудистого эндотелия у больных ХИМ при антиоксидантной терапии в составе комплексного лечения.

Материал и методы исследования. Исследования проведены на 37 больных ХИМ, из которых 23 пациента (возраст $62,6 \pm 1,8$ лет) составили основную группу, получавшую милдронат и базисную терапию; 14 больных (возраст $58,4 \pm 1,2$ лет) – контрольную группу, получавшую базисную терапию. Обследованы также 20 здоровых добровольцев в возрасте 35-40 лет.

Базисная терапия включала ноотропные препараты, антиагреганты, по показаниям гипотензивные средства и занятия лечебной физкультурой. В комплексном лечении 23 пациентов основной группы в качестве антиоксиданта использовали милдронат, который вводили внутривенно по 5 мл 10%-го раствора, ежедневно в течение 10 дней.

Всем больным проводили общие клинические анализы, ЭКГ, МРТ (или КТ), ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) артерий брахиоцефального бассейна, тест на эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии

методом Celepmajer, исследование содержания нитритов и нитратов в крови и количества десквамированных эндотелиоцитов [4-6]. Анализировали также клиническое состояние больных до и после лечения с помощью разработанной для этих целей шкалы количественной оценки выраженности ХИМ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Общая клиническая оценка выраженности ХИМ в группе с применением милдроната, проведенная с помощью шкалы, до лечения составила $28,1 \pm 1,6$ баллов, после лечения она достоверно снизилась до $19,8 \pm 1,7$ баллов ($p < 0,05$). В контрольной группе до лечения она составила $26,8 \pm 1,6$ баллов, после лечения - $24,8 \pm 1,7$ ($p > 0,05$). Эта оценка включала динамику субъективных признаков, когнитивных нарушений, выраженность органических неврологических синдромов.

При ультразвуковом проведении теста реактивной гиперемии улучшилась дилатация плечевой артерии после кратковременной ишемии по сравнению с пациентами, не получавшими милдронат. Если до лечения у больных ХИМ дилатация артерии после тестовой ишемии составила $5,2 \pm 0,2$ мм, то после лечения она увеличилась до $7,2 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$). В контрольной группе дилатация оставалась на исходном уровне.

Кроме того, выявлено увеличение прироста скорости кровотока после реактивной гиперемии под влиянием терапии в основной группе на $63,7 \pm 1,8$ % ($p < 0,05$), в контрольной - на $47,4 \pm 1,9$ % ($p > 0,05$).

Концентрация стабильных продуктов обмена монооксида азота у здоровых лиц составила $44,8 \pm 1,6$ мкмоль/л. При ХИМ до лечения этот показатель был повышен - $63,5 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$), после комплексного лечения с включением милдроната он еще больше увеличился - до $75,3 \pm 1,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а в контрольной группе после лечения содержание нитритов и нитратов составило $65,9 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$), т.е. их уровень в крови при клинически значимом атеросклерозе повышался под влиянием антиоксидантного лечения, что, по нашему мнению, указывает на компенсаторную направленность этих изменений. О позитивном влиянии антиоксидантной терапии на функцию

эндотелия указывает число десквамированных эндотелиоцитов.

До лечения у больных ХИМ оно составляло $73,1 \times 10^4 \pm 1,8 \times 10^4/\text{л}$, а после курсового применения милдроната интенсивность десквамации в основной группе уменьшилась до $58,6 \times 10^4 \pm 1,7 \times 10^4/\text{л}$ ($p < 0,05$), в контрольной группе – до $68,2 \times 10^4 \pm 2,0 \times 10^4/\text{л}$ ($p > 0,05$). Вероятно, лечебные факторы улучшают метаболизм эндотелиальных клеток, что сказывается на увеличении времени их функционирования.

Полученные результаты свидетельствуют о развитии дисфункции эндотелия у больных ХИМ, проявляющейся нарушением дилатационных характеристик при доплеровских исследованиях, повышенной десквамацией эндотелиоцитов и недостаточностью компенсаторных сосудорегулирующих реакций, несмотря на повышение общего содержания нитратов и нитритов в крови.

По-видимому, возрастание NO при атерогенезе является следствием компенсаторного повышения его синтеза в не пострадавших отделах сосудистой системы, а также следствием высвобождения его из депо. Однако это повышение не сопровождается улучшением эндотелий зависимой вазодилатации при ХИМ.

Это может быть обусловлено следующим. В физиологических условиях у здоровых людей возрастание NO сопровождается увеличением эндотелийзависимой вазодилатации, которая противодействует адренергическому спазму артерий, но при патологии, в частности, при клинически значимых факторах риска атеросклероза,

NO прежде всего участвует в реакциях, блокирующих различные звенья атерогенеза. Причем эти реакции протекают с большой скоростью и имеют первостепенное значение.

Вследствие этого снижается биодоступность NO как вазодилатора и нарушается его сосудорегулирующая функция. Этим можно объяснить снижение эндотелийзависимой вазодилатации при повышенной концентрации нитритов и нитратов в крови больных с ХИМ.

Заключение. В наших исследованиях в результате включения экзогенного антиоксиданта милдроната в комплексное лечение больных ХИМ отмечено значительное улучшение клинического состояния пациентов, увеличение

концентрации нитритов и нитратов в плазме крови. Это сопровождалось улучшением эндотелийзависимой вазодилатации, выявляемой с помощью теста реактивной гиперемии

Вероятно, милдронат по сопряженным механизмам действия является синергистом оксида азота и освобождает его для осуществления других функций, одной из которых является вазодилатация.

Эти результаты подтверждают значение прооксидантно - антиоксидантных процессов в функционировании эндотелия и возможности коррекции его дисфункции с помощью антиоксидантных препаратов.

Литература:

1. Гомазков О.А. Эндотелий – эндокринное дерево // Природа.-2000.-№5.-С.1-3.
2. Владимирев Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты //Вестник Российской АМН.- 2000.-№4.- С 43-50.
3. Ferdinandy P.,Schulz R. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury and preconditioning. // Br. J. Pharmacol.-2003.-Vol. 138.-P. 532-542.
4. Celermajer D.S, Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis // Lancet - 1992.- Vol.340.- P. 1111-1115.
5. Веремей И.С., Солодков А.П. Восстановление NO_2^- в NO_3^- цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди // Сборник научных трудов.-Витебск - 1999.- С.274-277
6. Занько С.Н., Киселева Н.И., Солодков А.П., Хотетовская Ж.В // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний.- 2005 - Минск.-Вып.6.- С.63-65.